

**WIRKUNG VERSCHIEDENER SALURETICA
AM ISOLIERTEN GLATTEN MUSKEL**

**Ein Beitrag zur unterschiedlichen Beeinflussung der
glomerulären Filtrationsrate durch Saluretica**

Rüdiger Schenkel

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551911_0021

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. SCHWIEGK

WIRKUNG VERSCHIEDENER SALURETICA AM ISOLIERTEN GLATTEN MUSKEL

Ein Beitrag zur unterschiedlichen Beeinflussung der
glomerulären Filtrationsrate durch Saluretica

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Rüdiger Schenkel

aus
München

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.H.Edel

Mitberichterstatter: Prof.Dr.H.Schwiegk

Dekan: Prof.Dr.W.Spenn

Tag der mündlichen Prüfung: 28.1.1975



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<u>EINLEITUNG</u>	1
<u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	
1. Methodik	3
1.1. Inulinbestimmung im Serum und Harn	3
1.2. Präparation der Versuchstiere	4
1.3. Bestimmung der Inulin-Clearance; Substanzen (Saluretica)	5
1.4. Untersuchungen am isolierten Vas deferens der Ratte	7
1.5. Untersuchungen am isolierten Jejunum der Ratte	8
2. Ergebnisse	
2.1. Inulin-Clearance	10
2.2. Wirkung am isolierten Vas deferens der Ratte	12
2.3. Wirkung am isolierten Jejunum der Ratte	12
<u>DISKUSSION</u>	30
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	35
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	36

EINLEITUNG

VORBURGER (1964) fand beim Menschen nach Furosemidgaben (Lasix[®]) eine Zunahme der Inulin- und PAH-Clearance. Diese renal-hämodynamischen Veränderungen konnten nicht auf das Verhalten des Herzminutenvolumens zurückgeführt werden. In späteren Versuchen am Hund konnte VORBURGER (1968) nachweisen, daß die nach Furosemid auftretende Zunahme der PAH-Clearance einer Zunahme der Plasmadurchströmung bzw. der Nierendurchblutung entspricht. Mefrusid (Baycaron[®]), ebenfalls ein Benzothiadiazinanalogs, beeinflußt das Glomerulumfiltrat und den Nierenplasmastrom am Versuchstier in gleicher Weise (MENG).

Die Thiazide, z.B. Hydrochlorothiazid (Esidrix[®]) und die Benzothiadiazinanaloga, z.B. Chlorthalidon (Hygroton[®]) werden allgemein als Saluretica angesehen, welche die glomeruläre Filtrationsrate senken (PETERS).

D.h., Saluretica beeinflussen in unterschiedlicher Weise die glomeruläre Filtrationsrate. Dies geht auch aus den Untersuchungen von BRODY, HOOK, KRAUSE und VORBURGER (1968) hervor, die feststellten, daß Furosemid und Ethacrynsäure den renalen Gefäßwiderstand erniedrigen, während Thiazide und Quecksilberdiuretica den renalen Gefäßwiderstand erhöhen. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß Saluretica neben ihrer natriuretischen und diuretischen Wirkung auch Eigenschaften besitzen welche die renale Hämodynamik beeinflussen.

Die insbesondere bei Furosemid häufig beschriebene v a s o - a k t i v e K o m p o n e n t e , kann jedoch am Gesamtorganismus als d i r e k t e pharmakologische Wirkung nicht nachgewiesen werden. KRAUSE, VORBURGER (1968) u.a. führen jedoch gerade auf diese Eigenschaft die unterschiedliche Beeinflussung der glomerulären Filtrationsrate durch Saluretica zurück.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde daher zunächst die Beeinflussung der glomerulären Filtrationsrate der Ratte - gemessen als Inulin-Clearance - durch Hydrochlorothiazid, Chlorthalidon, Mefrusid und Furosemid bestimmt. Durch weitere Untersuchungen am isolierten glattnuskeligen Organ wurde versucht eine Erklärung für die unterschiedliche Beeinflussung der glomerulären Filtrationsrate zu finden. Die Zunahme des renalen Gefäßwiderstandes nach intraarterieller Noradrenalin-infusion wird durch Furosemid vermindert (BRODY). Am isolierten Vas deferens bzw. Jejunum der Ratte wurde daher untersucht, welchen Einfluß die o.g. Saluretica auf den adrenerg bzw. cholinerg regulierten Tonus dieser Organe haben.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Methodik

1.1. Inulinbestimmung im Serum und Harn.

Zur Furfurol- bzw. Furfurolderivatbildung befähigte Kohlenhydrate - wie Inulin - können bei stark saurem pH mit Anthron zu Farbstoffen gekoppelt werden (v. HOLT). Die gebildete Farbstoffmenge gehorcht in einem weiten Konzentrationsbereich dem Lambert-Beerschen Gesetz und läßt sich kolorimetrisch bestimmen. Für das Absorptionsmaximum und die Intensität des gebildeten Farbstoffes sind vor allem die Reaktionstemperatur und -dauer, sowie die Art und Konzentration der verwendeten Säure von Bedeutung.

In Anlehnung an FÜHR wurde Anthronreagens folgendermaßen hergestellt:

- 1,5 g Anthron (Merck p.a. Nr.1461)
- + 240 ml Aqua dest.
- + 700 ml H₂SO₄ konz.

Die Herstellung der Lösung wird in einem Eisbehälter durchgeführt, sodaß eine Temperatur von 30°C nicht überschritten wird. Anschließend wird in einem Wasserbad von 56°C etwa 10 h lang inkubiert. Anthron gibt dann als Standard keine Extinktion mehr. Das Reagens soll etwa alle 8 Tage frisch angesetzt werden.

Eine Eichkurve mit 20, 50, 100 und 150mg%iger Inulinlösung (Inulin puriss. Deutsche Laevosan) wurde täglich aufgestellt. Die Inulinlösungen werden mit 0,9%iger NaCl-Lösung 1:10 verdünnt.

- 0,25 ml Inulinlösung
 - + 4,00 ml Anthronreagens
-

10 min inkubieren im Wasserbad bei 56°C. Spektralphotometrisch vermessen bei 620 nm (PM QII, Fa. Zeiss) Die Eichkurve verläuft im angegebenen Konzentrationsbereich linear.

Bestimmung im Serum:

0,05 ml Serum

0,45 ml 0,3 n Perchlorsäure

10 min bei 2000 U/min zentrifugieren

0,25 ml enteiweißtes Serum

+ 4,00 ml Anthron

10 min bei 56°C im Wasserbad inkubieren dann sofort gegen Anthron bei 620 nm messen.

Bestimmung im Harn:

4,5 ml 0,3 n Perchlorsäure

+ 0,5 ml Harn (verdünnt)

10 min bei 56°C im Wasserbad inkubieren und sofort bei 620 nm gegen Anthron messen.

1.2. Präparation der Versuchstiere.

Weibliche Sprague-Dawley Ratten (Futter und Aq. font. ad libidum) im Gewicht von 220-240 g wurden mit Inactin[®] (Na-thiobarbiturat, Promonta Hamburg) 80 mg/kg i.p. narkotisiert und auf einem beheiztem Operationstischchen gelagert. Anschließend wurde ein Tracheatubus sowie Polyäthylenkatheter in die V. jugularis externa und A. femoralis eingebunden. Die Harngewinnung erfolgte über einen Blasenkatheter. Nach Laparatomie wurde die Blase am Scheitel durch einen Schnitt eröffnet und der an einem Ende trichterartig geformte und am Rand aufgebördelte Katheter in die Blase eingeschoben. Die Schnittwunde wurde um den Katheter durch eine Tabaksbeutelnaht verschlossen. Bauchmuskulatur und Haut wurden durch 3-4 einfache Nähte geheftet. Der herausgeleitete Katheter ragte

in cranioventraler Richtung etwa 2 cm aus dem Abdomen. Das freie Katheterende wurde durch eine Drahtschlinge etwas unterhalb des Blasenpieveaus fixiert und in ein volumengeeichtes Sammelröhrchen geführt.

Vorversuche mit Katheterisierung eines Ureters brachten in Hinsicht auf den Harnfluss die gleichen Ergebnisse wie mit Blasenkatheeter. Jedoch kam es öfter zu einem Verlegen oder Abknicken des sehr dünn ausgezogenen Polyäthylenkatheters, sodaß diese Methode nicht angewandt wurde. Die durchgeführten Versuche mit dem Blasenkatheeter ergaben jedoch gute Übereinstimmung hinsichtlich des Normalharnflusses mit den Ergebnissen von KRAUSE, STEINHAUSEN und LOWITZ die alle Werte um 3-5 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{g}$ Niere gemessen haben.

(Eigene Versuche $n=65$; Harnfluss = 3,22 $\mu\text{l}/\text{min}/\text{g}$ N)

Nach Beendigung der Präparation wurde dem Versuchstier 0,5 ml Ringerlösung i.v. appliziert. Volumensubstitution durch Ringerlösung erfolgte auch nach jeder Blutentnahme. Nach Applikation von Saluretica wurde der Harnfluss alle 15 min kontrolliert und der durch Diurese bedingte Flüssigkeitsverlust kontinuierlich über eine Infusionspumpe durch Ringerlösung substituiert.

1.3. Bestimmung der Inulin-Clearance.

Vorversuche ergaben, daß durch die folgende intravenöse Inulindauerinfusion konstante Seruminulinspiegel (ca. 30mg%) erhalten wurden:

30 min 0,05 ml/min 2%ige Inulinlösung

30 min 0,037ml/min 2%ige Inulinlösung

Dann bis zum Versuchsende 0,02 ml/min.

Die erste Harnsammelperiode begann etwa 70-80 min nach Beginn der Inulininfusion. Inulin-Clearances wurden bis 5 min vor sowie 15 und 45 min nach Salureticagabe bestimmt. Der Harn wurde während der 15 min dauernden Harnsammelperioden in volumengeeichten Agglutinationsröhrchen aufgefangen. Diese waren mit Kunststoff so verschlossen, daß der Blasenkatheeter durch eine Bohrung gerade eingeführt werden konnte.

Vor und nach jeder Harnsammelperiode wurde über den Katheter in der A. femoralis ca. 0,2 ml Blut entnommen. Die Harnröhrchen wurden zunächst in einem Behälter mit Eiswasser abgekühlt und dann das Harnvolumen mit Hilfe einer Bürette mit 1/100 ml Graduierung durch Auffüllen mit Aq. dest. bestimmt. Dies ergab einen Verdünnungsfaktor, der bei der Berechnung mit berücksichtigt wurde. Etwa 1 h nach Versuchsende wurden die Nieren der Tiere entfernt und das Gewicht bestimmt. Die Berechnung der Inulin-Clearance erfolgte dann nach

$$\frac{\text{Inulinkonz. Harn} \cdot \text{Harnvolumen} \cdot \text{Verd. Faktor}}{\text{Inulinkonz. Serum}} \cdot \text{ml/min/g Niere}$$

Die Beeinflussung der Inulin-Clearance durch diuretisch wirk-same Substanzen wurde mit folgenden Präparaten untersucht:

Hydrochlorothiazid (6-Chlor-7 sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiazin-1,1-dioxyd), Esidrix[®] (Ciba-Geigy).

10 mg/kg i.v.

Lösung der Reinsubstanz:

0,1 g Hydrochlorothiazid lösen sich in 3,5 ml n/10 NaOH.

Injektionsvolumina von 2 ml/kg wurden mit 0,9%iger NaCl-

Lösung aufgefüllt. Die jeweils kurz vor der Injektion herge-stellte Lösung hatte einen pH von 8-9 und wurde langsam

- ca. 0,2 ml/min - appliziert.

Chlorthalidon (1-Oxo-3-(3-sulfamyl-4-chloro-phenyl)-3-hydroxy-isoindolin), Hygroton[®] (Thomae).

10 mg/kg i.v.

Lösung der Reinsubstanz:

0,339 g Chlorthalidon lösen sich in 2,2 ml n/1 NaOH. Injek-

tionsvolumina von 2 ml/kg wurden mit 0,9%iger NaCl-Lösung

aufgefüllt. Die ebenfalls alkalische Lösung wird kurz vor

der Injektion hergestellt und langsam - ca. 0,2 ml/min - appliziert.

Furosemid (4-chlor-N-furfuryl-5-sulfamoyl-anthranilsäure), Lasix^R (Hoechst).

10 mg/kg i.v.

Lösung der Reinsubstanz:

0,1 g lösen sich in 1,603 ml 1 n NaOH + 1,283 ml 1 n HCl.

Injektionsvolumina von 1 ml/kg (pH neutral) wurden kurz vor der Injektion hergestellt und in etwa 0,5 ml/min appliziert.

Mefrusid (N-(4'-Chlor-3'-sulfamoyl-benzolsulfonyl)-N-methyl-2-aminomethyl-2-methyl-tetrahydrofuran), Baycaron^R (Bayer).
10 mg/kg i.v.

Lösung der Reinsubstanz:

3,2 mg Mefrusid lösen sich gut in 1,875 ml n/100 NaOH. Das ergab bei einer Dosierung von 10 mg/kg Injektionsvolumina von 1,2-1,6 ml pro Tier. Die jeweils kurz vor der Applikation hergestellte Lösung hatte einen pH von 8-9 und wurde langsam - ca. 0,2 ml/min - injiziert.

1.4. Untersuchungen am isolierten Vas deferens der Ratte.

Männliche Sprague-Dawley-Ratten im Gewicht von 200-250 g wurden durch Nackenschlag getötet und die beiden Vasa deferentia herauspräpariert. 3-4 cm lange Organstücke wurden anschließend an beiden Enden abgebunden, mit Schlingen versehen und in ein mit Tyrodelösung (30 ml, 34°C) gefülltes Bad eingehängt. Die Organe wurden mit 1,5 g vorbelastet. Die mit Carbogen (95% O₂ und 5% CO₂) durchströmte Tyrodelösung hatte folgende Zusammensetzung: 8,0 g NaCl; 0,2 g KCl; 0,2 g CaCl₂; 0,1 g MgCl₂; 1,0 g NaHCO₃; 0,065 g NaH₂PO₄ und 2,0 g Glukose pro 1000,0 ml Aq. dest.

Vor Beginn des Versuches wurde das Organ etwa 45 Minuten unter mehrmaligem Auswaschen an die Badflüssigkeit adaptiert. Die Kontraktionen der Samenleiter wurden durch Zugabe von Noradrenalin (Arterenol^R, Hoechst) in das Organbad ausgelöst. Die Konzentration des Noradrenalins im Bad wurde in geometrischer Reihe von $7,68 \times 10^{-8}$ mol/l bis 7868×10^{-8} Mol/l erhöht (kumulative Dosis-Wirkungs-Kurve nach VAN ROSSUM).

Die Kontraktionen des glatten Muskels wurden über einen Dehnungsmeßstreifen mit einem Kompensationsschreiber registriert. Zur Aufstellung der Dosis-Wirkungs-Kurve wurden die Kontraktionshöhen gemessen und in relative Werte der maximalen Kontraktionshöhe umgerechnet. Die so gewonnene normale Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde 2 bis 3 Mal im Abstand von 40 min wiederholt, wobei zwischen jeder Registrierung die Tyrodelösung im Bad etwa 4 bis 5 Mal gewechselt wurde. Waren die so gewonnenen Kontrollkurven gut reproduzierbar, so wurde dem Organbad die zu untersuchende Substanz zugesetzt und anschließend erneut Noradrenalin in der oben angeführten Weise zugegeben.

Untersucht wurde die Beeinflussung der kumulativen Dosis-Wirkungs-Kurven von Noradrenalin durch Hydrochlorothiazid (Esidrix[®]), Chlorthalidon (Hygroton[®]), Furosemid (Lasix[®]), Mefrusid (Baycaron[®]) und Papaverin.

1.5. Untersuchungen am isolierten Jejunum der Ratte.

Männliche Sprague-Dawley-Ratten im Gewicht von 200-300 g wurden durch Nackenschlag getötet, das Jejunum herauspräpariert und das Mesenterium vorsichtig entfernt. Anschließend wurden 3 bis 5 cm lange Organstücke an beiden Enden abgebunden, in ein mit Tyrodelösung gefülltes Organbad (30 ml) von 34°C eingehängt und mit 1,5 g vorbelastet. Die Tyrodelösung hatte folgende Zusammensetzung: 7,0 g NaCl; 0,275 g CaCl₂; 0,35 g KCl; 0,25 g MgCl₂; 1,325 g NaHCO₃; 0,187 g NaH₂PO₄ und 2,0 g Glukose pro 1000,0 ml Aq. dest.

Die Registrierung für die Kontraktionen der Organe wurde in der gleichen Weise durchgeführt wie bei den Untersuchungen am isolierten Vas deferens.

Als Spasmogen wurde der Badlösung Acetylcholin zugesetzt. Die Konzentration in der Badflüssigkeit wurde in geometrischer Reihe von 1×10^{-8} Mol/l bis zu 131072×10^{-8} Mol/l additiv gesteigert (kumulative Dosis-Wirkungs-Kurve nach VAN ROSSUM).

Zur Aufstellung der Dosis-Wirkungs-Kurven wurden die Kontraktionsstärken wie beim isolierten Vas deferens der Ratte gemessen und in relative Werte der maximalen Kontraktionshöhen umgerechnet. Nach Registrierung mehrerer reproduzierbarer ungehemmter Dosis-Wirkungs-Kurven wurden die Substanzen dem Organbad zugesetzt und anschließend Acetylcholin in der oben angeführten Weise erneut hinzugegeben.

Untersucht wurde auch hier die Beeinflussung der kumulativen Dosis-Wirkungs-Kurven von Acetylcholin durch Hydrochlorothiazid (Esidrix[®]), Chlorthalidon (Hygroton[®]), Furosemid (Lasix[®]), Mefrusid (Baycaron[®]) und Papaverin.

Die Lösung der Reinsubstanzen erfolgte bei den Versuchen am isolierten Vas deferens und am isolierten Jejunum der Ratte wie unter 1.3. beschrieben.

Um höhere Konzentrationen zu erreichen wurde jedoch nicht mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnt. Papaverin wurde als Hydrochlorid verwendet und ist in dieser Form wasserlöslich.

2. Ergebnisse

2.1. Inulin-Clearance.

Von den untersuchten Saluretica erhöhte Furosemid vorübergehend signifikant die Inulin-Clearance um 18,2% ($p < 0,01$). 75 min post applikationem (in der Tabelle 1 nicht mehr aufgeführt) wurde der Kontrollwert wieder erreicht.

Mefrusid beeinflusste die Inulin-Clearance nicht. Die festgestellte leichte Erhöhung ist statistisch nicht signifikant.

Hydrochlorothiazid senkte die Inulin-Clearance von der ersten Harnsammelperiode an signifikant um im Mittel 26% ($p < 0,01$). 90 min post applikationem (in der Tabelle 1 nicht mehr aufgeführt) war die Inulin-Clearance gegenüber der Kontrolle noch um 20% erniedrigt.

Chlorthalidon senkte die Inulin-Clearance ebenfalls von der ersten Harnsammelperiode an um im Mittel 20% ($p < 0,01$).

Bei einzelnen Versuchen bei denen über 120 min post applikationem noch Messungen durchgeführt wurden, war die Inulin-Clearance gegenüber der Kontrolle noch um 24% erniedrigt.

Die Ergebnisse wurden mit dem t-Test ausgewertet. Angegeben sind die Mittelwerte $\bar{x}$ und die Standardabweichung der Mittelwerte $s_{\bar{x}}$.

Tab. 1:

Inulin-Clearance unter Kontrollbedingungen und nach Applikation von Furosemid, Mefrusid, Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon.

	Zahl der Versuche	Inulin - Clearance ml/min/g Niere		
		Kontrolle	15 min p.a.	45 min p.a.
Furosemid	14	0,99±0,3	1,01±0,04	1,17±0,05**
Mefrusid	25	1,10±0,01	1,12±0,02	1,14±0,02
Hydrochlorothiazid	11	0,99±0,04	0,74±0,03**	0,73±0,03**
Chlorthalidon	15	1,11±0,02	0,89±0,02**	0,88±0,03**

** p < 0,01

2.2. Wirkung am isolierten Vas deferens der Ratte.

Da einerseits viele Beobachtungen darauf hinweisen, daß Furosemid eine vasoaktive Komponente - im Sinne einer vasodilatatorischen Wirkung - besitzt (KRAUSE, VORBURGER), andererseits jedoch Hydrochlorothiazid den renalen Gefäßwiderstand erhöhen soll (HOOK), wurde untersucht in welcher Weise die am isolierten Vas deferens durch Noradrenalin hervorgerufenen Kontraktionen durch Furosemid, Mefrusid, Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon beeinflusst werden. Um Wirkungen besser deuten zu können, wurden diese Untersuchungen auch mit Papaverin durchgeführt, einer Substanz von der bei dieser Versuchsanordnung eine unspezifische antiadrenerge Wirkung zu erwarten ist.

Furosemid, Mefrusid und Papaverin zeigten am isolierten Vas deferens der Ratte antiadrenerge Eigenschaften.

Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon waren in Äquimolarer und auch in höherer Dosierung ohne Wirkung.

Wie aus der Abbildung 1-3 ersichtlich, wird die kontraktionsauslösende Wirkung von Noradrenalin durch die drei Substanzen nichtkompetitiv gehemmt, da die Hemmwirkung der Substanzen durch fortlaufende Erhöhung der Noradrenalinkonzentration nicht aufgehoben werden konnte und die maximalen Kontraktionshöhen in Abhängigkeit von der Hemmstoffmenge vermindert waren. Die Substanzkonzentration bei der die Noradrenalinwirkung um 50% gehemmt wird (ID_{50} = Inhibitorische Dosis 50), wurden nach der Probitanalyse rechnerisch ermittelt. Die dazu verwendeten experimentell ermittelten Werte sind in den Abbildungen 4-6 dargestellt.

In der Tabelle 7 sind die Werte für die Inhibitorische Dosis 50 und die Standardabweichung s_x (Vertrauensgrenze 5%) angegeben.

2.3. Wirkung am isolierten Jejunum der Ratte.

Von den untersuchten Substanzen zeigten nur Mefrusid und Papaverin am isolierten Jejunum der Ratte anticholinerge Eigenschaften. Wie aus den Abbildungen 7-8 ersichtlich, sind

beide Substanzen nichtkompetitive Hemmstoffe, da die fortlaufende Erhöhung der AcetylcholinKonzentration nicht aufgehoben werden konnte und die maximalen Kontraktionshöhen in Abhängigkeit von der Hemmstoffmenge vermindert waren.

Die Beziehung zwischen Dosis und Hemmwirkung (im Wahrscheinlichkeitsnetz) sind in den Abbildungen 9-10 dargestellt.

Die Inhibitorische Dosis 50 wurde mit den dort dargestellten experimentell gewonnenen Werten rechnerisch nach der Probitanalyse ermittelt. Die ID_{50} Werte sind in der Tabelle 7 zusammengefaßt.

Tab. 2:

Mittelwerte ($\bar{x}$) mit mittlerem Fehler des Mittelwertes der relativen Kontraktionshöhen unter Einwirkung von Furosemid.

Noradrenalin $x \cdot 10^{-8}$ [Mol/l]	relative Kontraktionshöhe		
	ohne Hemmstoff	Furosemid 1×10^{-4} [Mol/l]	Furosemid 6×10^{-4} [Mol/l]
7,68	0,9 $\pm$ 0,1	0,7 $\pm$ 0,1	
15,37	1,7 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,2	1,7 $\pm$ 0,6
30,74	3,9 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 0,7	4,5 $\pm$ 1,7
61,47	10,7 $\pm$ 0,9	8,5 $\pm$ 1,4	7,9 $\pm$ 2,5
122,95	24,5 $\pm$ 1,3	20,8 $\pm$ 2,2	18,4 $\pm$ 3,3
245,89	44,8 $\pm$ 1,7	35,3 $\pm$ 2,6	28,6 $\pm$ 3,9**
491,78	68,3 $\pm$ 1,5	56,5 $\pm$ 2,6	39,8 $\pm$ 4,3
983,56	88,4 $\pm$ 0,9	72,3 $\pm$ 1,7**	48,2 $\pm$ 3,7
1967,13	95,9 $\pm$ 0,8	76,9 $\pm$ 2,0	47,9 $\pm$ 3,0
3934,26	100	80,2 $\pm$ 1,6	47,5 $\pm$ 7,2

** $p < 0,01$

Tab. 3:

Mittelwerte ($\bar{x}$) mit mittlerem Fehler des Mittelwertes der relativen Kontraktionshöhen unter Einwirkung von Mefrusid.

Noradrenalin $x \cdot 10^{-8}$ [Mol/l]	relative Kontraktionshöhe		
	ohne Hemmstoff	Mefrusid $3 \cdot 10^{-4}$ [Mol/l]	Mefrusid $6 \cdot 10^{-4}$ [Mol/l]
7,68	4,6 $\pm$ 1,0	1,4 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,2**
15,37	7,6 $\pm$ 1,1	3,7 $\pm$ 0,9	2,4 $\pm$ 0,4
30,74	13,1 $\pm$ 1,5	6,7 $\pm$ 1,5	4,8 $\pm$ 0,7
61,47	23,6 $\pm$ 2,0	13,7 $\pm$ 1,7	10,1 $\pm$ 1,3
122,95	38,1 $\pm$ 2,0	25,1 $\pm$ 2,2**	19,9 $\pm$ 2,4
245,89	54,8 $\pm$ 1,8	39,5 $\pm$ 2,2	32,2 $\pm$ 3,4
491,78	71,1 $\pm$ 1,6	53,7 $\pm$ 2,7	41,6 $\pm$ 3,4
983,56	84,9 $\pm$ 1,8	66,1 $\pm$ 1,8	47,3 $\pm$ 2,6
1967,13	94,0 $\pm$ 1,1	71,7 $\pm$ 2,4	49,8 $\pm$ 2,7
3934,26	97,2 $\pm$ 1,0	73,5 $\pm$ 2,5	50,8 $\pm$ 2,7
7868,52	100	74,8 $\pm$ 2,5	51,5 $\pm$ 2,7

** $p < 0,01$

Tab. 4:

Mittelwerte ($\bar{x}$) mit mittlerem Fehler des Mittelwertes der relativen Kontraktionshöhen unter Einwirkung von Papaverin.

Noradrenalin x 10 ⁻⁸ [Mol/l]	relative Kontraktionshöhe		
	ohne Hemmstoff	Papaverin 2 x 10 ⁻⁵ [Mol/l]	Papaverin 4 x 10 ⁻⁵ [Mol/l]
7,68	1,5±0,2	0,7±0,1	0,7±0,1
15,37	3,1±0,3	1,0±0,3	2,1±0,2
30,74	5,0±0,7	2,1±0,4	3,7±0,8
61,47	11,6±1,3	4,5±1,0	8,1±1,9
122,95	25,3±2,0	12,3±1,5 ^{**}	16,5±2,8
245,89	44,5±2,6	26,1±2,0	27,8±3,0 ^{**}
491,78	67,8±2,2	43,5±2,7	37,3±9,9
983,56	87,2±1,3	55,5±2,3	42,5±1,1
1967,13	96,9±0,5	62,9±1,8	44,7±0,9
3934,26	99,9±0,5	65,1±2,1	45,2±3,1
7868,52	100	65,1±2,1	45,2±3,1

** p < 0,01

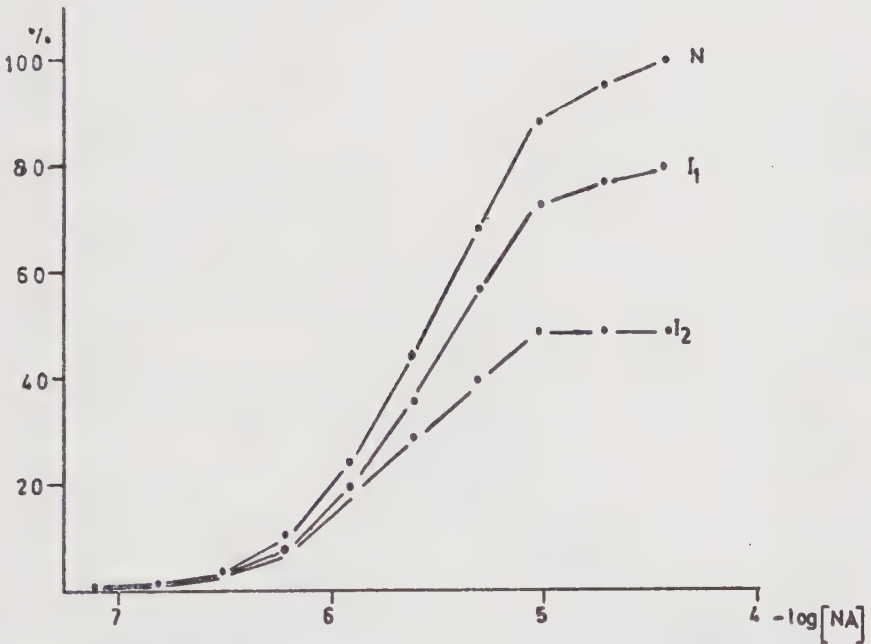


Abb. 1: Wirkung von Furosemid. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Noradrenalin am Vas deferens der Ratte in Abhängigkeit von der Hemmstoffkonzentration; N ist die unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; $I_1 = 1 \times 10^{-4}$ Mol/l
 $I_2 = 6 \times 10^{-4}$ Mol/l.

Abszisse: neg. Log. der molaren Noradrenalin-konzentration (NA)

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Noradrenalin erreichten Maximalkontraktion in %

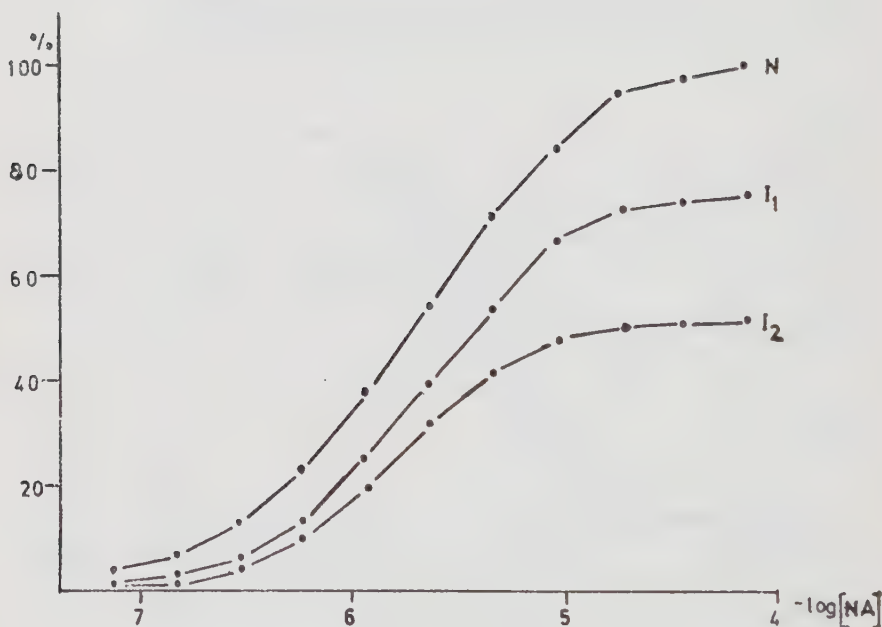


Abb. 2: Wirkung von Mefrusid. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Noradrenalin am Vas deferens der Ratte in Abhängigkeit von der Hemmstoffkonzentration; N ist die unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; I₁ = 3×10^{-4} Mol/l
I₂ = 6×10^{-4} Mol/l.

Abszisse: neg. Log. der molaren Noradrenalin-konzentration (NA)

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Noradrenalin erreichten Maximalkontraktion in %

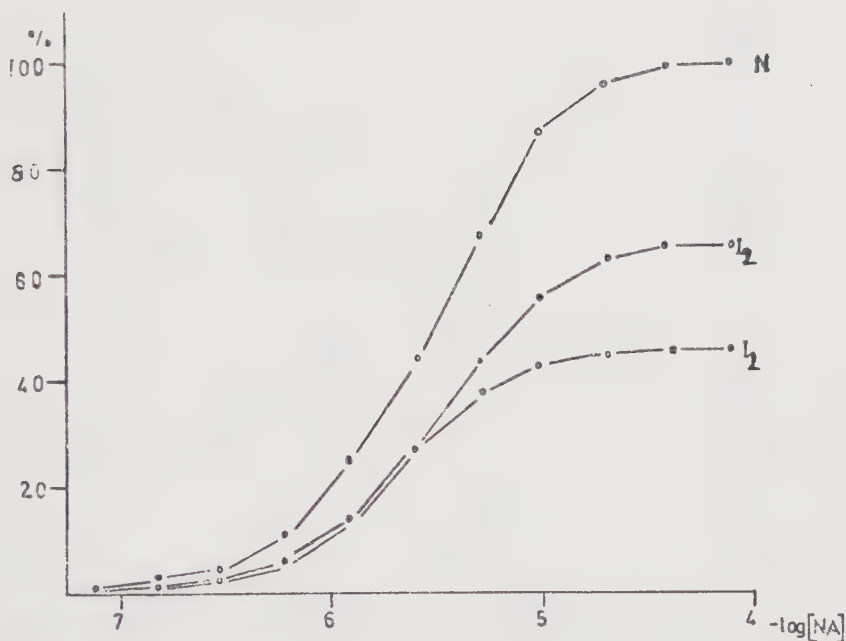


Abb. 3: Wirkung von Papaverin. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Noradrenalin am Vas deferens der Ratte in Abhängigkeit von der Hemmstoffkonzentration; N ist die unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; $I_1 = 2 \times 10^{-5}$ Mol/l
 $I_2 = 4 \times 10^{-5}$ Mol/l.

Abszisse: neg. Log. der molaren Noradrenalin-konzentration (NA)

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Noradrenalin erreichten Maximalkontraktion in %

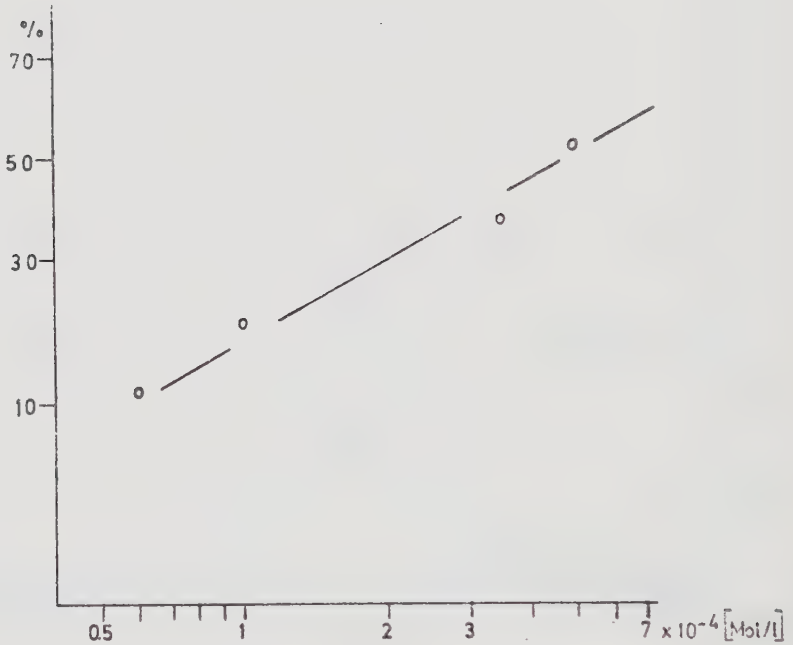


Abb. 4: Dosis-Wirkungs-Beziehung von Furosemid am Vas deferens. Mit den experimentell gewonnenen Werten (o) wurde die ID_{50} rechnerisch ermittelt.

Abszisse: Log. der molaren Konzentration von Furosemid

Ordinate: prozentuale Hemmung der maximalen Kontraktionshöhe; Hazenskala im Wahrscheinlichkeitsnetz

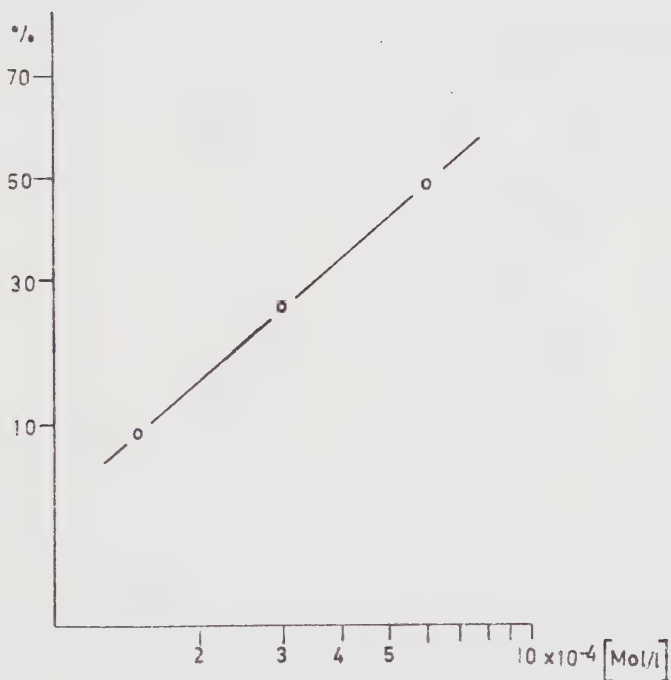


Abb. 5: Dosis-Wirkungs-Beziehung von Mefrusid am Vas deferens. Mit den experimentell gewonnenen Werten (o) wurde die ID_{50} rechnerisch ermittelt.

Abszisse: Log. der molaren Konzentration von Mefrusid

Ordinate: prozentuale Hemmung der maximalen Kontraktionshöhe; Hazenskala im Wahrscheinlichkeitsnetz

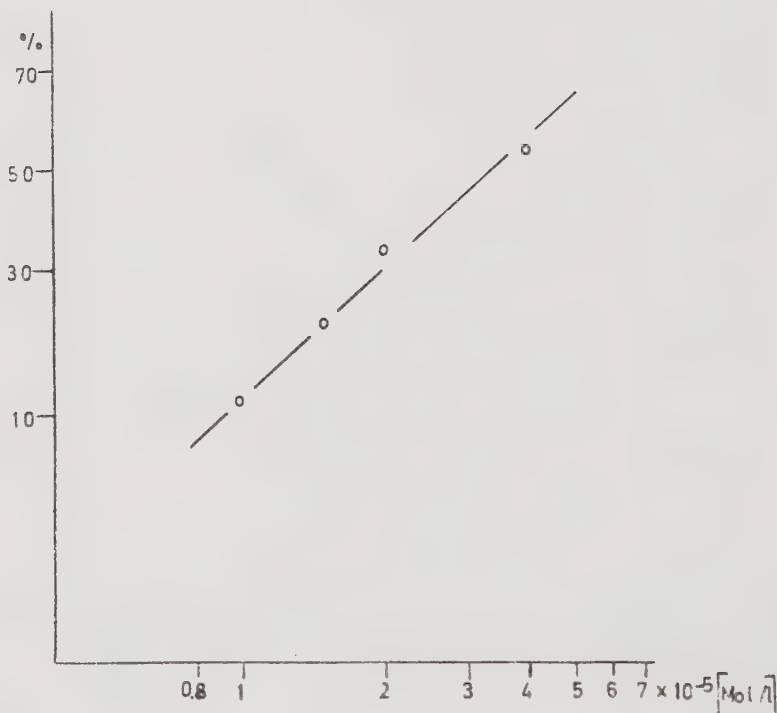


Abb. 6: Dosis-Wirkungs-Beziehung von Papaverin am Vas deferens. Mit den experimentell gewonnenen Werten (o) wurde die ID₅₀ rechnerisch ermittelt.

Abszisse: Log. der molaren Konzentration von Papaverin

Ordinate: prozentuale Hemmung der maximalen Kontraktionshöhe; Hazenskala im Wahrscheinlichkeitsnetz

Tab. 5:

Mittelwerte ($\bar{x}$) mit mittlerem Fehler des Mittelwertes der relativen Kontraktionshöhen unter Einwirkung von Mefrusid.

Acetylcholin $\times 10^{-8}$ [Mol/l]	relative Kontraktionshöhe		
	ohne Hemmstoff	Mefrusid $1,5 \times 10^{-4}$ [Mol/l]	Mefrusid 3×10^{-4} [Mol/l]
1	1,1 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,1	
1	2,4 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,1	
2	3,9 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,2	
4	5,7 $\pm$ 0,5	2,8 $\pm$ 0,6	
8	8,3 $\pm$ 0,7	3,9 $\pm$ 1,0	
16	11,5 $\pm$ 1,2	5,2 $\pm$ 1,6	
32	15,8 $\pm$ 1,6	7,2 $\pm$ 1,0	
64	21,8 $\pm$ 2,0	7,8 $\pm$ 2,9 ^{**}	0,8 $\pm$ 0,9
128	29,8 $\pm$ 2,6	8,2 $\pm$ 3,6	2,4 $\pm$ 1,8
256	40,3 $\pm$ 3,3	10,5 $\pm$ 3,6	2,8 $\pm$ 1,7 ^{**}
512	54,1 $\pm$ 4,0	16,7 $\pm$ 4,3	8,0 $\pm$ 2,6
1024	65,9 $\pm$ 3,9	25,4 $\pm$ 5,4	14,7 $\pm$ 2,7
2048	75,2 $\pm$ 3,4	35,8 $\pm$ 6,2	22,2 $\pm$ 2,7
4096	83,0 $\pm$ 2,6	45,4 $\pm$ 6,1	31,4 $\pm$ 2,7
8192	88,6 $\pm$ 1,8	53,8 $\pm$ 5,4	39,2 $\pm$ 3,5
16384	92,5 $\pm$ 1,1	59,3 $\pm$ 4,2	46,8 $\pm$ 3,5
32768	95,8 $\pm$ 0,6	63,8 $\pm$ 3,0	51,5 $\pm$ 4,0
65536	97,5 $\pm$ 0,4	66,7 $\pm$ 2,4	53,2 $\pm$ 5,4
131072	98,6 $\pm$ 0,4	68,7 $\pm$ 2,1	54,2 $\pm$ 4,2
262144	99,3 $\pm$ 0,2	68,9 $\pm$ 2,1	54,2 $\pm$ 4,2
524288	100	69,9 $\pm$ 1,5	54,2 $\pm$ 4,2

** $p < 0,01$

Tab. 6:

Mittelwerte ($\bar{x}$) mit mittlerem Fehler des Mittelwertes der relativen Kontraktionshöhen unter Einwirkung von Papaverin.

Acetylcholin $\times 10^{-8}$ [Mol/l]	relative Kontraktionshöhe		
	ohne Hemmstoff	Papaverin 1×10^{-5} [Mol/l]	Papaverin 2×10^{-5} [Mol/l]
1	0,9 $\pm$ 0,1		
1	1,6 $\pm$ 0,2		
2	2,7 $\pm$ 0,3		
4	4,0 $\pm$ 0,4		
8	5,8 $\pm$ 0,6		
16	8,6 $\pm$ 1,1		
32	12,5 $\pm$ 1,8		
64	17,6 $\pm$ 2,9	1,6 $\pm$ 0,2	3,9 $\pm$ 1,1
128	23,6 $\pm$ 3,9	3,0 $\pm$ 0,1	5,5 $\pm$ 2,0
256	33,7 $\pm$ 4,4	4,2 $\pm$ 0,8 ^{**}	10,3 $\pm$ 3,1
512	49,7 $\pm$ 4,0	12,1 $\pm$ 3,4 [↓]	16,6 $\pm$ 4,1 ^{**}
1024	67,9 $\pm$ 3,0	26,9 $\pm$ 5,5	26,1 $\pm$ 4,1 [↓]
2048	80,2 $\pm$ 2,3	41,1 $\pm$ 5,1	36,0 $\pm$ 4,1
4096	86,5 $\pm$ 1,8	51,2 $\pm$ 3,8	43,9 $\pm$ 4,3
8192	90,6 $\pm$ 1,3	58,1 $\pm$ 3,7	51,2 $\pm$ 4,6
16384	93,8 $\pm$ 0,8	62,5 $\pm$ 4,0	56,1 $\pm$ 4,6
32768	96,1 $\pm$ 0,5	65,3 $\pm$ 4,2	58,8 $\pm$ 4,4
65536	97,9 $\pm$ 0,3	66,5 $\pm$ 4,2	60,7 $\pm$ 4,6
131072	99,2 $\pm$ 0,2	67,6 $\pm$ 4,2	61,5 $\pm$ 4,6
262144	99,4 $\pm$ 0,1	67,6 $\pm$ 4,2	61,5 $\pm$ 4,6
524288	100	67,6 $\pm$ 4,2	61,5 $\pm$ 4,6

**

p < 0,01

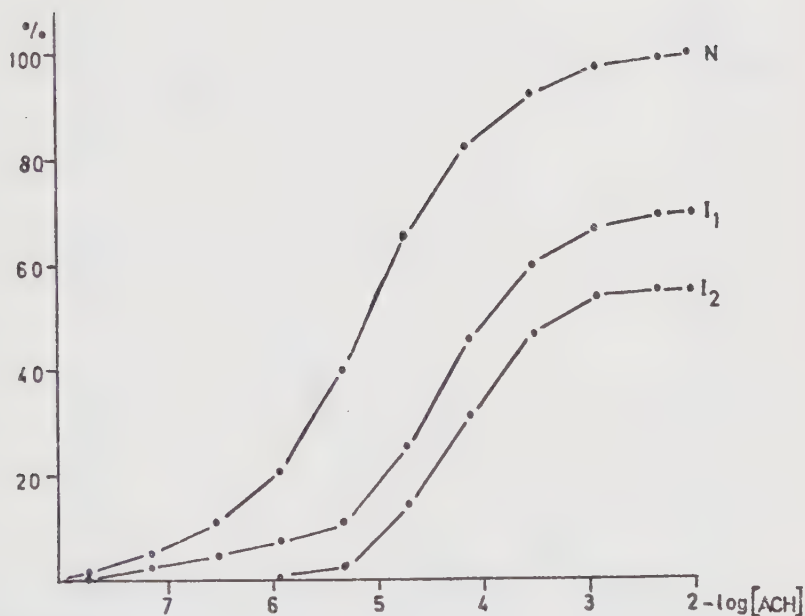


Abb. 7: Wirkung von Mefrusid. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Acetylcholin am Jejunum der Ratte in Abhängigkeit von der Hemmstoffkonzentration; N ist die unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; $I_1 = 1,5 \times 10^{-4}$ Mol/l $I_2 = 3 \times 10^{-4}$ Mol/l.

Abszisse: neg. Log. der molaren Acetylcholin-konzentration (ACH)

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Acetylcholin erreichten Maximalkontraktion in %

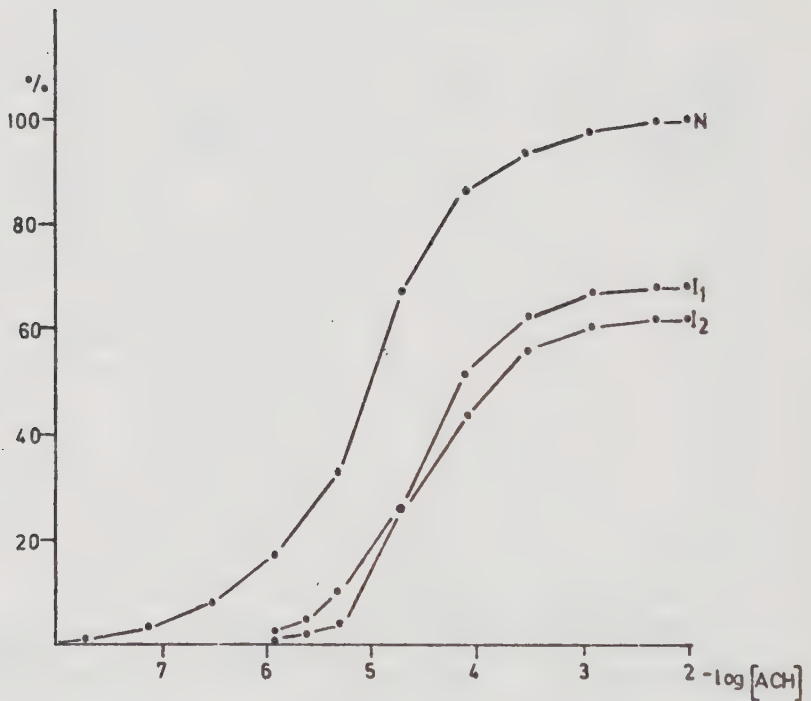


Abb. 8: Wirkung von Papaverin. Beziehung zwischen Konzentration und Wirkung von Acetylcholin am Jejunum der Ratte in Abhängigkeit von der Hemmstoffkonzentration; N ist die unbeeinflusste Dosis-Wirkungsbeziehung; $I_1 = 1 \times 10^{-5}$ Mol/l $I_2 = 2 \times 10^{-5}$ Mol/l.

Abszisse: neg. Log. der molaren Acetylcholin-konzentration (ACH)

Ordinate: Kontraktionshöhe relativ zu der durch Acetylcholin erreichten Maximalkontraktion in %

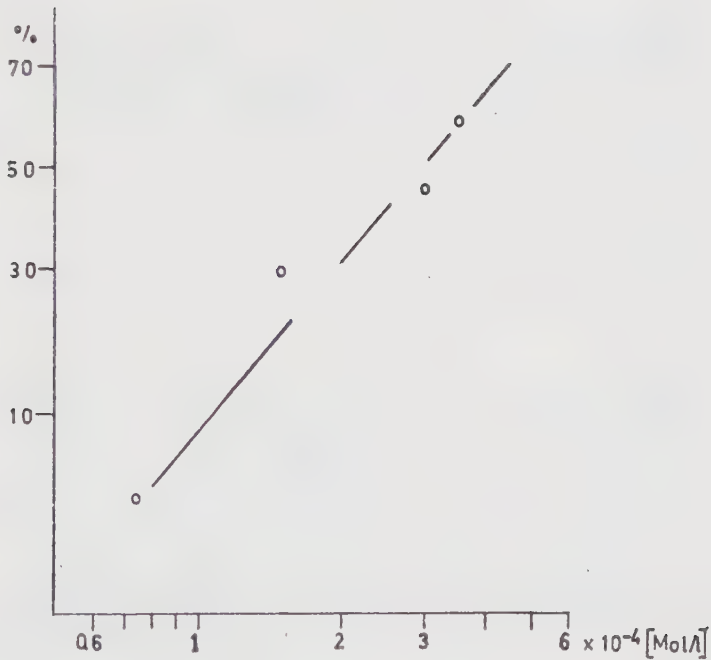


Abb. 9: Dosis-Wirkung-Beziehung von Mefrusid am Jejunum. Mit den experimentell gewonnenen Werten (o) wurde die ID₅₀ rechnerisch ermittelt.

Abszisse: Log. der molaren Konzentration von Mefrusid

Ordinate: prozentuale Hemmung der maximalen Kontraktionshöhe; Hazenskala im Wahrscheinlichkeitsnetz

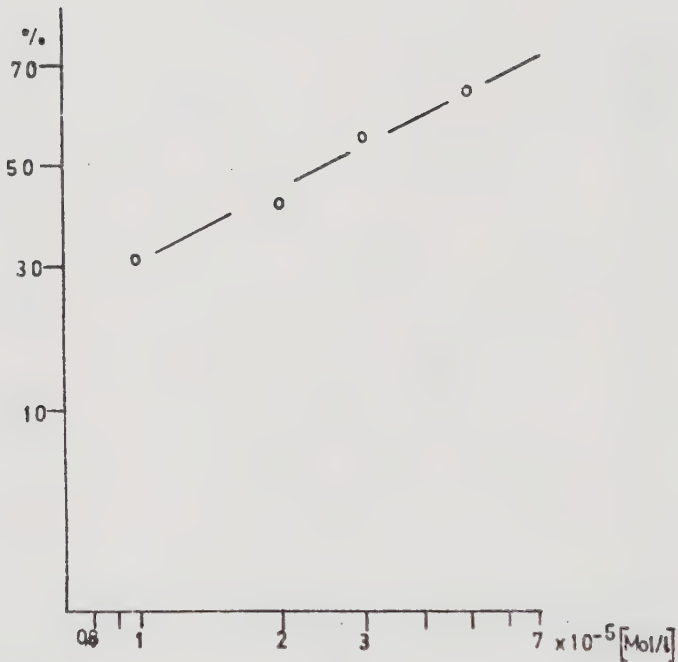


Abb. 10: Dosis-Wirkungs-Beziehung von Papaverin am Jejunum. Mit den experimentell gewonnenen Werten (o) wurde die ID₅₀ rechnerisch ermittelt.

Abszisse: Log. der molaren Konzentration von Papaverin

Ordinate: prozentuale Hemmung der maximalen Kontraktionshöhe; Hazenskala im Wahrscheinlichkeitsnetz

Tab. 7:

Antiadrenerge und anticholinerge Wirkung der untersuchten Saluretica und Papaverin am isolierten Vas deferens und Jejunum (ID_{50} in mMol/l).

Substanz	Antiadrenerge Wirkung am Vas deferens ID_{50}	Anticholinerge Wirkung am Jejunum ID_{50}
Furosemid	0,55 $\pm$ 0,11	-----
Mefrusid	0,61 $\pm$ 0,10	0,27 $\pm$ 0,02
Papaverin	0,035 $\pm$ 0,006	0,031 $\pm$ 0,004

DISKUSSION

Die Nierendurchblutung und das Glomerulumfiltrat, eine der wichtigsten Größen bei der Urinbildung werden autoreguliert (THURAU 1959, DEETJEN 1970, BAUMGARTEN). Bei arteriellen Drucken über 90 mm Hg wird der Druck in den Glomerulumcapillaren durch Kontraktion des Vas afferens konstant gehalten. Die Tatsache, daß Papaverin, ein Alkaloid das die glatte Muskulatur lähmt die Autoregulation von Durchblutung und Glomerulumfiltrat aufhebt, hat zu der Annahme geführt, daß die präglomerulär lokalisierte Widerstandsänderung durch myogene Reaktion zustande kommt (DEETJEN 1970, THURAU 1962, KIRCHHEIM).

Autoregulation findet man an innervierten, denervierten und vollkommen isoliert perfundierten Nieren (HOOK, BRODY, BAUMGARTEN). Im chronischen Experiment am wachen Hund, also bei physiologischem Ruhetonus der Widerstandsgefäße fand KIRCHHEIM keinen Hinweis für eine Aktivität sympathischer Nerven oder zirkulierender Katecholamine die einen konstriktorischen Tonus an den Widerstandsgefäßen der Nieren ausüben. D.h., die Nierengefäße haben normalerweise keinen durch sympathische Innervation vermittelten Tonus. In ihren Untersuchungen fanden KIRCHHEIM et al. nach raschen Blutdruckänderungen ein vorübergehend dehnungspassives Verhalten der Widerstandsgefäße der Niere, offenbar ein Charakteristikum autoregulierender Kreislaufabschnitte. Die Latenz mit der die Nierengefäße reagierten entsprach dem Zeitbedarf der glatten Gefäßmuskulatur um sich auf einen Dehnungsreiz zu verkürzen. Dies wurde als weiterer Hinweis dafür gewertet, daß das Phänomen Autoregulation myogener Natur ist.

Inwieweit dieser Regulationsmechanismus durch Pharmaka zu beeinflussen ist, die α - oder β -Rezeptoren der Nierengefäße erregen oder hemmen, wurde u.a. von SCHIRMEISTER 1966, und HARDT untersucht. In Hinsicht auf die vorgelegten eigenen Unter-

suchungen wären solche Überlegungen zunächst rein spekulativ. SCHIRMEISTER fand nach Propanololgabe am Menschen auch in sehr niedriger Dosierung eine Abnahme der PAH-Clearance. Andererseits führt eine Stimulierung der β -Rezeptoren durch Orciprenalin zu keiner Änderung der renalen Hämodynamik, sodaß diese Befunde auch extrarenal, also auch ohne Annahme von β -Rezeptoren im Gefäßbereich der Niere zu erklären sind. Dagegen fanden HARDT et al. nach Isoproterenol eine Abnahme des renalen Gefäßwiderstandes ohne Änderung des mittleren arteriellen Druckes, und konnten dies als direkten pharmakologischen Effekt am glatten Muskel der Nierengefäße erklären. D.h., daß durch eine pharmakologisch ausgelöste Verminderung des myogenen Basaltonus die Autoregulation aufgehoben oder abgeschwächt werden kann.

Bei den eigenen Untersuchungen fällt zunächst auf, daß die verwendeten Saluretica die glomeruläre Filtrationsrate - gemessen als Inulin-Clearance - in verschiedener Weise beeinflussen (siehe Tab.1). Furosemid erhöhte die glomeruläre Filtrationsrate signifikant. Nach Mefrusid ist die festgestellte Zunahme der Filtrationsrate statistisch nicht signifikant, während Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon das Glomerulumfiltrat signifikant senkten. Bei akuten Versuchen wurde nach Furosemid von HEIDLAND, VORBURGER 1966, SCHIRMEISTER 1964, JAHNECKE, BUCHBORN und DEETJEN 1965 ebenfalls eine Zunahme der Inulin- und auch der PAH-Clearance gefunden.

VORBURGER 1968, untersuchte sowohl am wachen als auch am narkotisierten Hund mit Hilfe eines elektromagnetischen Durchflußmessers die Nierendurchblutung. Sie war nach Furosemid in beiden Fällen bei gleichzeitig erhöhter PAH-Clearance erhöht. Dies wurde auf eine Abnahme des renalen Gefäßwiderstandes zurückgeführt. Nach Versuchen an der perfundierten Niere (HOOK), sowie an der perfundierten Hintergliedmaße des Hundes (OGILVIE) ergaben sich ebenfalls Hinweise auf vasodilatatorische Eigenschaften von Furosemid.

Daß durch Furosemid und Mefrusid solche pharmakologischen Effekte am glatten Muskel ausgelöst werden können geht aus den eigenen Untersuchungen hervor (siehe Tab.2 und 3, Abb.: 1 und 2). Furosemid und Mefrusid haben ähnlich wie Papaverin (siehe Tab.4, Abb.:3) eine nicht spezifische antiadrenerge Wirkung, bei der sie mit Noradrenalin nicht um die gleiche Rezeptorstelle konkurrieren. Es sei hier angemerkt, daß die für Furosemid angegebenen Konzentrationen (die in der Badflüssigkeit erreicht wurden) in Übereinstimmung stehen mit Serumwerten wie sie bei kinetischen Untersuchungen nach Applikation von 12 mg/kg i.v. beim Hund gefunden wurden (HÄUSSLER). Weshalb Mefrusid ähnlich wie Papaverin auch anticholinerge Eigenschaften besitzt kann zunächst nicht erklärt werden (siehe Tab.5 und 6, Abb.:7 und 8).

Für die Zunahme des renalen Gefäßwiderstandes wie sie von HOOK nach Hydrochlorothiazid beschrieben wurde, fanden wir am isolierten Organ keine analogen Ergebnisse.

KRAUSE und KOCH untersuchten den intratubulären Druck, den glomerulären Capillardruck und das Glomerulumfiltrat nach Furosemid, Hydrochlorothiazid und während Mannitdiurese. Wichtigster Bestandteil dieser Untersuchungen war dabei die Bestimmung des glomerulären Capillardruckes nach GERTZ:

Treibende Kraft für die glomeruläre Filtration ist der hydrostatische Druckunterschied zwischen glomerulären Capillaren und dem Bowman'schen Kapselraum. Der daraus resultierende Flüssigkeitsübertritt wird vermindert durch den onkotischen Druck der Plasmaproteine. Der Nettofluß durch die Glomerulummembran, die glomeruläre Filtrationsrate ist also abhängig von dieser Druckdifferenz, für die man den Begriff "effektiver Filtrationsdruck" eingeführt hat.

Gleichung 1

$$GFR = P_{eff} \text{ mm Hg} = (P_{Cap} - P_{Bow}) - P_{onk}$$

Mit Hilfe der Mikropunktionstechnik kann nun erstens der frühproximale intratubuläre Druck und zweitens nach Blockade des Tubulus der frühproximale "stop-flow" Druck bestimmt werden. Dieser Druck

steigt nach Blockade schnell an, erreicht einen Höchstwert und bleibt dann konstant. Es findet jetzt keine Filtration mehr statt. Durch Einzelmessungen konnte bestimmt werden, daß der intratubuläre "stop-flow" Druck und der Druck in der zugehörigen Bowman'schen Kapsel übereinstimmt.

Aus Gleichung 1 wird

$$2. \quad 0 = (P_{\text{Cap}} - P_{\text{Bow}}) - P_{\text{onk}}$$

$$3. \quad P_{\text{Cap}} = P_{\text{Bow}} + P_{\text{onk}}$$

Der glomeruläre Capillardruck entspricht also dem "stop-flow" Druck plus dem onkotischen Druck der Plasmaproteine. Nimmt man für $P_{\text{onk}} = 25 \text{ mm Hg}$, so beträgt der glomeruläre Capillardruck ca. 88 mm Hg für arterielle Drucke von 90-160 mm Hg.

Bei erhöhtem Harnfluß kommt es durch den im Sammelrohrsystem lokalisierten Strömungswiderstand zu einer beträchtlichen Zunahme des intratubulären Druckes (GOTT-SCHALK, FÜLGRAFF). Der Anstieg des intratubulären Druckes führt - wenn der glomeruläre Capillardruck konstant bleibt - zu einer Abnahme des effektiven Filtrationsdruckes und damit zu einer Verminderung des Glomerulumfiltrates (KOCH). Ein Diureticum, das lediglich die tubuläre Resorption hemmt kann danach zu einer Abnahme des Glomerulumfiltrates führen (KRAUSE). Nach Furosemid fanden diese Autoren den Druck in den Glomerulumcapillaren erhöht und eine signifikante Zunahme der glomerulären Filtration. Dies wurde auf eine Verminderung des Strömungswiderstandes im Vas afferens zurückgeführt. Nach Hydrochlorothiazid dagegen blieb der Druck in den Glomerulumcapillaren unverändert. Die Filtrationsrate wurde hier signifikant vermindert.

Die am isolierten, glattemuskuligen Organ gefundenen pharmakologischen Eigenschaften von Furosemid und Mefrusid und ihre Wirkung am Versuchstier lassen sich gut vereinbaren mit den Befunden von HOOK, BRODY, VORBURGER 1968, und KRAUSE. Es kann angenommen werden, daß es über die vielfach postulierten vasoaktiven Eigenschaften von Furosemid zu einer Verminderung des Strömungswiderstandes im Vas afferens und damit zu einer

partiellen Aufhebung der Widerstandsregulation kommt. Dies gilt dann auch für Mefrusid, da das Glomerulumfiltrat zumindest nicht erniedrigt wurde.

Diese Überlegungen werden weiter gestützt durch die Ergebnisse die mit Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon erzielt wurden: Am Versuchstier senkten sie das Glomerulumfiltrat signifikant. Am isolierten glattemuskuligen Organ hatten sie keinerlei Wirkung.

BRODY fand nach intraarterieller Infusion von Noradrenalin eine Zunahme des renalen Gefäßwiderstandes. Bei gleichzeitiger Applikation von Chlorothiazid (= dehydriertes Hydrochlorothiazid) wurde die Widerstandszunahme nicht beeinflusst, während nach Furosemid die konstriktorische Wirkung von exogenem Noradrenalin an der Gefäßmuskulatur signifikant vermindert wurde.

ZUSAMMENFASSUNG

Furosemid erhöhte an Ratten signifikant die Inulin-Clearance. Nach Mefrusid kam es zu einer geringen jedoch nicht signifikanten Erhöhung. Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon senkten die Inulin-Clearance signifikant.

Saluretica beeinflussen die glomeruläre Filtrationsrate in verschiedener Weise. Da vermutet wird, daß die Erhöhung der Filtrationsrate nach Furosemid auf eine vasoaktive Komponente dieser Substanz zurückzuführen ist, wurden Untersuchungen am isolierten glattmuskeligen Organ durchgeführt. Am Vas deferens bzw. Jejunum der Ratte wurde untersucht welchen Einfluß die o.g. Saluretica auf den adrenerg bzw. cholinerg stimulierten Tonus dieser Organe haben.

Furosemid und Mefrusid zeigten antiadrenerge Eigenschaften. Beide Substanzen hemmten wie Papaverin die kontraktionsauslösende Wirkung von Noradrenalin am isolierten Organ unspezifisch, nicht-kompetitiv. Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon zeigten am isolierten Organ keine Wirkung.

Geht man davon aus, daß diese pharmakologischen Eigenschaften von Furosemid und Mefrusid im renalen Gefäßbereich wirksam sind, so kann über eine Verminderung des Strömungswiderstandes im Vas afferens ein erhöhter intratubulärer Druck in Diurese durch eine Zunahme des glomerulären Capillardruckes kompensiert werden. Effektiver Filtrationsdruck und damit das Glomerulumfiltrat bleiben dann konstant oder werden wie nach Furosemid beobachtet noch erhöht.

LITERATURVERZEICHNIS

- BAUMGARTEN, H.G., LEICHTWEISS, H.P., WEISS, Ch.:
Untersuchungen über die Bedeutung
sympathischer Überträgerstoffe bei
der Autoregulation des Perfusionsvo-
lumenstromes der Rattenniere.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 299,
214 (1968)
- BRODY, M.J., HOOK, J.B., BLATT, A.H., WILLIAMSON, H.E.:
Effect of several diuretics on auto-
regulation of renal blood flow.
Arch. int. Pharmacodyn. 180, 114
(1969)
- BUCHBORN, E., ANASTASAKIS, S.:
Angriffspunkt und Wirkungsmechani-
smus von Furosemid am distalen Nephron
des Menschen.
Klin. Wschr. 42, 1127 (1964)
- DEETJEN, P.:
Mikropunktionsuntersuchungen zur Wir-
kung von Furosemid.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 286,
118 (1965)
- DEETJEN, P.:
Nierenphysiologie. In: GAUER, O.H.,
KRAMER, K., JUNG, R. (Ed.):
Physiologie des Menschen, Bd. 7
Urban u. Schwarzenberg München,
Berlin, Wien 1970
- FÜHR, J., KACZMARCZYK, J., KRÜTTGEN, C.-D.:
Eine einfache colorimetrische Methode
zur Inulinbestimmung für Nieren-
Clearance-Untersuchungen bei Stoff-
wechselgesunden und Diabetikern.
Klin. Wschr. 33, 729 (1955)

- FÜLGRAFF, G., GREVEN, J., MEIFORTH, A., OSSWALD, H.:
Hydrostatische Drucke in proximalen und distalen Konvoluten und in peritubulären Capillaren von Rattennieren nach Furosemid und Acetazoamid. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 264, 76 (1969)
- GERTZ, K.H., MANGOS, J.A., BRAUN, G., PAGEL, H.D.:
Pressure in the glomerular capillaries of the rat kidney and its relation to arterial blood pressure. Pflügers Arch. ges. Physiol. 288, 369 (1966)
- GOTTSCHALK, C.W., MYLLE, M.:
Micropuncture study of pressure in proximal and distal tubules on peritubular capillaries of the rat kidney during osmotic diuresis. Amer. J. Physiol. 189, 323 (1957)
- HARDT, D., GROSS, R., KIRCHHEIM, H.:
Nachweis einer β -adrenergen Dilatation der Nierengefäße am wachen Hund. Pflügers Arch. ges. Physiol. 327, 152 (1971)
- HÄUSSLER, A., HAJDŮ, P.:
Untersuchungen mit dem Salidiureticum 4-Chlor-N-(furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranilsäure. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 14, 710 (1964)
- HEIDLAND, A., KLÜTSCH, K., SUZUKI, D.:
Nierenhämodynamik, Wasser- und Elektrolytausscheidung nach 4-Chlor-N-(furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranilsäure. Arzneim.-Forsch. 14, 713 (1964)

- HOLT von C.: Eine Methode zur Bestimmung des neutralen Hexoseanteils der Proteine des Blutserums.
Klin. Wschr. 32, 661 (1954)
- HOOK, J.B., BLATT, A.H., BRODY, M.J., WILLIAMSON, H.E.: Effects of several saluretic-diuretic agents on renal hemodynamics.
J. Pharmacol. exp. Ther. 154, 667 (1966)
- JAHNECKE, J., KONIETZKO, H., KRÜCK, F.: Klinische Pharmakologie des Furosemid im akuten Versuch.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 1001 (1964)
- KIRCHHEIM, H., GROSS, R.: Das Verhalten der Nierendurchblutung und des Nierenumfangs bei Blutdrucksteigerungen durch doppelseitigen Carotisverschuß oder Schrittmachertachykardie.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 320, 79 (1970)
- KOCH, K.M., DUME, Th., KRAUSE, H.H., OCHWADT, B.: Intratubulärer Druck, glomerulärer Capillardruck und Glomerulumfiltrat während Mannit-Diurese.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 295, 72 (1967)
- KRAUSE, H.H., DUME, Th., KOCH, K.M., OCHWADT, B.: Intratubulärer Druck, glomerulärer Capillardruck und Glomerulumfiltrat nach Furosemid und Hydrochlorothiazid.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 295, 80 (1967)

LOWITZ, H.D., STUMPE, K.O., OCHWADT, B.:

Mikropunktionsuntersuchungen der geklammerten Niere bei einseitig nephrektomierten Ratten mit experimentellem renalen Hochdruck.

Pflügers Arch. 309, 212 (1969)

MENG, K., KRONEBERG, G.:

Pharmakologie von N-(4'-Chlor-3'-sulfamoyl-benzolsulfonyl)-N-methyl-2-amino-methyl-2-methyl-tetrahydrofuran, einer neuen diuretisch wirkenden Verbindung. Arzneim-Forsch. (Drug Res.) 17, 659 (1967)

OGILVIE, R.J., SCHLEIFER, E.:

Comparative effects of ethacrynic acid, furosemide and diazoxide in the perfused dog hindlimb.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 49, 1038 (1971)

PETERS, G., ROCH-RAMEL, F.:

Thiazide diuretics and related drugs. In: H. HERKEN (Ed.): Diuretica. Handbuch d. exp. Pharmakologie, Bd. XXIV, Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1969, pp. 257

ROSSUM VAN, J.M., VAN DEN BRINK, F.G.:

Cumulative dose-response curves.

I. Introduction to the technique.

Arch. int. Pharmacodyn. 143, 240 (1963)

SCHIRMEISTER, J., WILLMANN, H.:

Über die Harnsäure- und andere Clearances nach intravenöser Gabe von Furosemid beim Menschen.

Klin. Wschr. 42, 623 (1964)

- SCHIRMEISTER, J., DECOT, M., HALLAUER, W., WILLMANN, H.:
β-Rezeptoren und renale Hämodynamik
des Menschen.
Arzneim.-Forsch. 16, 847 (1966)
- STEINHAUSEN, M.: Eine Methode zur Differenzierung proximaler und distaler Tubuli der Nierenrinde von Ratten in vivo und ihre Anwendung zur Bestimmung tubulärer Strömungsgeschwindigkeiten.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 277, 23 (1963)
- THURAU, K., KRAMER, K.: Weitere Untersuchungen zur myogenen Natur der Autoregulation des Nierenkreislaufes.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 269, 77 (1959)
- THURAU, K., WIRZ, H., WOBER, E.: Mikropunktionsuntersuchungen über das Verhalten der intrarenalen Drucke bei Änderung des arteriellen Druckes.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 64 (1962)
- VORBURGER, C.: Die akute Wirkung des Diureticums Furosemid auf das Glomerulumfiltrat, die renale Hämodynamik, die Wasser-, Natrium-, Chlorid- und Kaliumausscheidung und auf den Sauerstoffverbrauch der Nieren.
Klin. Wschr. 42, 833 (1964)
- VORBURGER, C.: Propriétés et mode d'action de la furosemide.
J. Urol. Néphrol. 72, 581 (1966)

VORBURGER, C., HARVEY, A.M., MALVIN, R.L.:

Direkter Nachweis der renalen Hyper-
ämie nach intravenöser Injektion von
Fursemid beim Hund.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.
261, 346 (1968)

Herrn Prof. Dr. H. H. Edel danke ich für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung für das Gelingen der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. J. Kalich, dem komm. Vorstand des Institutes für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Universität München, danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes.

Ebenso danke ich Frau Ursula Rüberg für die technische Assistenz bei der Durchführung der Versuche.

LEBENS LAUF

Rüdiger S c h e n k e l : geb. 30. Januar 1937 in München

Eltern: Dr. Karl Schenkel, Zahnarzt,
1940 gefallen
Erika Eckert, geb. Klitsch, verw.
Schenkel, Hausfrau

1943/44: Eintritt in die Volksschule

1958: Reifeprüfung am Staatlichen Natur-
wissenschaftl. Gymnasium Kaiserslautern

November 1958: Immatrikulation an der Universität
München für das Studium der Tiermedizin

Juli 1963: Staatsexamen bestanden

Dezember 1963: Heirat - 2 Kinder

April 1964: Approbation als Tierarzt

Januar - Dezember 1964: Anfertigung einer Dissertation am
Institut für Pharmakologie, Toxikologie
und Pharmazie der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

Februar 1965: Promotion (med. vet.)

Januar 1965: wissenschaftlicher Angestellter am o.g.
Institut

Dezember 1967: Ernennung zum wissenschaftlichen
Assistenten

November 1970: Beginn Studium Medizin

September 1974: Beginn des Staatsexamens der Medizin

Dezember 1974: Staatsexamen bestanden

München, den 19. Dezember 1974

